

Перспективы использования пролонгированных препаратов концентратов фактора свертывания крови IX в лечении гемофилии В

В.Н. Константинова, Т.А. Андреева, А.В. Ким

Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»;
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6а

Контактные данные: Валерия Николаевна Константинова vkonstantinova@yandex.ru

Гемофилия В — наследственное заболевание свертывающей системы крови, обусловленное дефицитом или молекулярными аномалиями фактора свертывания крови IX. Основным методом лечения — внутривенное введение препаратов концентратов фактора свертывания крови IX. Для оптимизации лечения и повышения приверженности пациентов к терапии разработаны концентраты с пролонгированным периодом полужизни.

Ключевые слова: гемофилия В, молекулярные аномалии фактора IX, концентраты с пролонгированным периодом полужизни, ноноксифакт, эфтринонаксифакт, албутрепенонаксифакт, лабораторный контроль

Для цитирования: Константинова В.Н., Андреева Т.А., Ким А.В. Перспективы использования пролонгированных препаратов концентратов фактора свертывания крови IX в лечении гемофилии В. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(4):56–61.

Prospects for the use of prolonged concentrates of blood clotting factor IX in the treatment of hemophilia B

V.N. Konstantinova, T.A. Andreeva, A.V. Kim

City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37; 6a Gorokhovaya St., S.-Petersburg, 191186, Russia

Hemophilia B is a hereditary disease of the blood clotting system caused by a deficiency or molecular abnormalities of blood clotting factor IX. The main method of treatment is intravenous administration of coagulation factor IX concentrates. To optimize treatment and increase patient adherence to therapy, concentrates with a prolonged half-life have been developed.

Key words: hemophilia B, molecular abnormalities of factor IX, concentrates with a prolonged half-life, nonacog alfa, efirenacog alfa, albutreponacog alfa, laboratory control

For citation: Konstantinova V.N., Andreeva T.A., Kim A.V. Prospects for the use of prolonged concentrates of blood clotting factor IX in the treatment of hemophilia B. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(4):56–61.

Информация об авторах

В.Н. Константинова: к.м.н., врач-гематолог Городского центра по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: vkonstantinova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0452-0145>

Т.А. Андреева: к.м.н., врач-гематолог, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: spbhc@msn.com; <http://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, Author ID: 954196, SPIN-код: 8529-6758

А.В. Ким: д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», e-mail: avkim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0253-9451>

Information about the authors

V.N. Konstantinova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: vkonstantinova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0452-0145>

T.A. Andreeva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the City Center for the Treatment of Hemophilia Patients of City Polyclinic № 37, e-mail: spbhc@msn.com; <http://orcid.org/0000-0002-5649-325X>, Author ID: 954196, SPIN-code: 8529-6758

A.V. Kim: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of City Polyclinic № 37, e-mail: avkim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0253-9451>

Вклад авторов

Авторами лично проведены сбор и анализ литературных данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи, подготовка списка литературы. Вклад авторов в создание статьи равноценен.

Authors' contributions

The authors personally collected and analyzed literature data, developed the design of the article, wrote the text of the manuscript, edited the article, and prepared the list of references. The authors' contribution to the creation of the article is equivalent.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании CSL Behring. / **Funding.** The article was funding by CSL Behring.

Гемофилия — наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания: VIII (FVIII) — гемофилия А, IX (FIX) — гемофилия В [1].

Гемофилия В встречается примерно у 1 из 30 000 новорожденных мальчиков. Доля этих больных от общего числа пациентов с гемофилией составляет примерно 20–25 %. До 30 % случаев заболевания являются спорадическими, т. е. обусловлены мутациями *de novo* [2].

Ген, ответственный за синтез FIX, расположен на дистальном отрезке X-хромосомы — Xq27.1-q27.2, т. е. рядом с геном, кодирующим синтез коагуляционного FVIII. Он значительно меньше гена антигемофильного глобулина и содержит 8 экзонов и 7 интронов. Впервые нуклеотидная последовательность мРНК гена *F9* была опубликована в 1984 г. D.S. Anson et al. [2]. Синтез FIX:С осуществляется в гепатоцитах и зависит от витамина К. После синтеза молекула подвергается интенсивной модификации в гепатоцитах, которая включает γ -карбоксилирование, β -карбоксилирование, удаление PRE- и PRO-пептидов, сульфатацию, фосфорилирование, добавление карбоксигидратов. Все перечисленные биохимические преобразования молекулы FIX:С способствуют усилению коагуляционных свойств этого протеина после синтеза.

В крови коагуляционный FIX:С находится в виде одноцепочечного профермента, который активируется после отделения активационного пептида. Последний отделяется от молекулы FIX:С после расщепления 2 пептидных связей активированным коагуляционным FXI, а также через активацию внешнего пути коагуляции комплексом активированного коагуляционного FVII и тканевого фактора. После активации коагуляционный FIX участвует в образовании так называемого внутреннего теназного комплекса и способен осуществлять свое основное физиологическое предназначение, т. е. активировать другую сериновую протеазу — фактор Стюарта—Прауэра [2].

В настоящее время известно большое число различных генетических нарушений, которые ведут к недостаточности коагуляционного FIX. Следует отметить, что далеко не все мутации ведут к формированию классического фенотипа гемофилии, встречаются и бессимптомные аномалии. Кроме того, имеется ряд генетических нарушений, предрасполагающих к развитию патологии, значительно отличающейся от типичных клинических проявлений гемофилии. К подобным мутациям следует отнести лейденовскую гемофилию, а также селективную депрессию FIX при лечении непрямими антикоагулянтами [2, 3].

В ряде случаев встречается так называемый лейденовский вариант гемофилии В, при котором этот коагуляционный фактор существенно снижен при рождении и в детстве, но к 10–15 годам его уровень повышается, а у взрослых содержание этого коагуляционного фактора в крови близко к нормальным

значениям. Считается, что причиной этого варианта патологии является нарушение гормональной регуляции экспрессии гена, ответственного за синтез коагуляционного FIX. Одной из возможных причин этого регуляторного нарушения называют мутацию G>A в нуклеотиде 6, обнаруженную в 1988 г. J.B. Fahner et al. [2]. А. Tjarnlund-Wolf указывает, что экспрессия гена *FIX* зависит от степени деструкции HNF-4 (hepatocyte nuclear factor — 4) — тестостерон-чувствительного фрагмента ДНК, осуществляющего контроль продукции FIX у здоровых индивидов [3].

У пациентов с мутациями, ведущими к изменению аминокислотной последовательности пропептида (ALA-10), наблюдается нормальное содержание FIX, но при назначении непрямых антикоагулянтов у таких больных быстро развиваются глубокая депрессия FIX:С и тяжелые геморрагические осложнения. При этом уровень коагуляционного FIX снижается до 1 %, а концентрация других зависимых от витамина К факторов коагуляции находится в диапазоне 20–40 %. У таких пациентов время коагуляции при определении активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) существенно удлинено, а протромбиновое время в пересчете на международное нормализованное отношение находится в терапевтическом диапазоне [2].

Классификация гемофилии В по степени тяжести основана на определении активности FIX. При тяжелой форме заболевания активность коагуляционного FIX составляет менее 1 %, при среднетяжелой форме — 1–5 %, при легкой — более 5%. Степень нарушений свертывания и тяжесть клинических проявлений при гемофилии зависят, как правило, от активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторными и клиническими фенотипами заболевания [1, 3]. Около 60–70 % всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерны спонтанные геморрагические эпизоды (преимущественно гемартрозы и гематомы мягких тканей различных локализаций) [1, 4].

Основным методом лечения и профилактики кровотечений при гемофилии является введение недостающего фактора свертывания крови — гемотрансфузионная терапия. Прошлые столетия отмечены стремительной эволюцией в сфере заместительной терапии — от введения свежей крови и ее основных фракций (одноруппная плазма, криопреципитат) до разработки и внедрения в рутинную практику плазматических, а затем и рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови.

Первый рекомбинантный FVIII (rFVIII) был лицензирован в начале 1990-х годов, первый rFIX — в 1997 г. [5].

Рекомендации по режиму и дозе вводимых концентратов факторов свертывания крови основаны на показателях фармакокинетики препаратов, в частно-

сти на периоде полувыведения белков. Период полувыведения концентратов FVIII составляет 8–12 ч, со значительной индивидуальной вариабельностью (6–24 ч), а концентратов FIX – 18–24 ч. Данные фармакокинетические особенности определяют рекомендации по режиму стандартного профилактического лечения: для пациентов с гемофилией А рекомендовано введение 25–40 МЕ/кг препаратов концентратов через день или 3 раза в неделю, для пациентов с гемофилией В – 1–2 раза в неделю [5, 6].

Частые повторные внутривенные инъекции концентратов факторов свертывания крови обременительны для пациентов с затрудненным венозным доступом, в связи с чем разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с пролонгированным периодом полувыведения являются актуальной задачей на современном этапе.

Основными технологиями для увеличения периода полувыведения факторов свертывания крови в кровотоке являются методики пегилирования и слияния (фьюжн-технология) [7].

При пегилировании различные по массе и размерам молекулы полиэтиленгликоля (20 kDa, 40 kDa, 60kDa) прикрепляются к определенным участкам молекулы фактора свертывания крови (сайт-специфическое пегилирование) [7].

При пегилировании PEG-молекулы создают вокруг исходной молекулы фактора свертывания крови гидрофильное облако, что приводит к значительному увеличению размеров исходного протеина, препятствуя его фильтрации почками [5, 6].

Фьюжн-технология предполагает слияние исходной молекулы фактора свертывания крови с молекулой белка-носителя – альбумина или Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG [8]. Оба белка – альбумин и Fc-фрагмент иммуноглобулина – имеют длительный естественный период полувыведения – до 3 нед [5, 6, 9]. В кровотоке альбумин и Fc-фрагмент IgG предотвращают деградацию белков факторов свертывания крови, а также обеспечивают их длительную рециркуляцию за счет связывания с неонатальным рецептором FcRn моноцитов/макрофагов и эндотелиальных клеток [5, 10]. Fc-молекула посредством пиноцитоза и/или эндоцитоза захватывается моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками, где Fc-фрагмент соединяется с FcRn, постоянно присутствующим в эндосомах. FcRn транспортирует Fc-содержащий протеин обратно в кровоток, предотвращая таким образом его деградацию лизосомами. Таким образом реализуется механизм отсроченного клиренса и удлинение периода функциональной активности фактора свертывания крови в кровотоке [10–12].

Аналогичный FcRn-опосредованный механизм пролонгации периода полувыведения коагуляционных белков реализуется при слиянии молекулы фактора свертывания крови с альбумином [10, 13].

Данная технология гармонично «накладывается» на естественный жизненный цикл экзогенного

FIX: до 30–40 % вводимого белка достаточно быстро покидает сосудистое русло, распределяясь в экстравазальном пространстве [3]. Иммунохимические исследования зафиксировали отложения FIX в тканях лимфатической системы, стенках сосудов. Gla-домен FIX обратимо связывается с коллагеном IV типа субэндотелиальных структур, создавая депо препарата. В последующем FIX повторно высвобождается в кровоток, что обуславливает более длительный период полувыведения FIX по сравнению с FVIII [3].

В настоящее время на международном рынке факторов свертывания крови для лечения пациентов с гемофилией В представлены концентраты FIX, полученные с использованием различных методов пролонгации периода полувыведения препарата, – пегилирование, фьюжн-технология с использованием как Fc-фрагмента иммуноглобулина, так и альбумина в качестве носителя FIX.

N9-GP (Refixia) – нонаког бета пегол (nonacog alfa), Novo Nordisk. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2017 г. [14]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован. По одной PEG-молекуле (40 kDa) прикреплено к молекуле FIX в положениях Asn157 и Asn167: терминальные сиаловые кислоты N-glycan структур rFIX замещаются на сиаловые кислоты, конъюгированные с PEG. Препарат представляет собой смесь пегилированных в указанных сайтах протеинов, содержащихся в равных количествах. При активации PEG-фрагмент отщепляется, оставляя в кровотоке естественный FIX. rFIX часть N9-GP синтезируется в овариальных клетках китайского хомячка.

Многоцентровые клинические исследования N9-GP III фазы продемонстрировали высокую эффективность исследуемого препарата – при проведении профилактического лечения в дозе 40 МЕ/кг 1 раз в неделю остаточная активность FIX оставалась в среднем на уровне 15 % [15]. Данные фармакокинетические особенности препарата нашли отражение в клиническом статусе пациентов: на фоне профилактического лечения 67,9 % больных репортировали отсутствие каких-либо кровотечений в ходе исследования, 85,7% – отсутствие спонтанных кровотечений. Все спонтанные и 90,3% случаев посттравматических кровотечений были успешно купированы однократной инъекцией исследуемого препарата [15].

По итогам клинических исследований зарегистрированный режим профилактического введения нонакога бета – 40 МЕ/кг 1 раз в 1–2 нед. Детям профилактическое лечение N9-GP рекомендовано начинать с дозы 40 МЕ/кг 1 раз в 7–10 дней, при стабильных клинических результатах (отсутствие спонтанных кровотечений) интервалы времени между инъекциями можно постепенно увеличить до 2 нед [15]. При использовании препарата для купирования кровотечений однократное введение N9-GP в дозе 40 МЕ/кг будет способствовать поддержанию остаточной

активности FIX > 40 ЕД/дл в среднем не менее 23 ч, что может способствовать значительному сокращению общего расхода препарата и количеству необходимых инфузий [6].

rFIXFc (Alprolix) — эфтренонаког альфа (eftrenonacog alfa), Biogen. Препарат одобрен FDA в 2014 г. [15]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован. К карбоксильному концу рекомбинантной молекулы FIX через N-терминальный участок присоединен Fc-мономер IgG1, к которому посредством дисульфидного мостика добавлен еще один Fc-мономер. Активация rFIX происходит без расщепления линкера между FIX и Fc. rFIX-Fc-часть продуцируется в клетках почек эмбриона человека [6, 12].

Проведенные клинические исследования I–II фаз продемонстрировали значительное удлинение периода полувыведения для rFIX-Fc по сравнению со стандартной молекулой FIX: 53,5, 57,6 и 56,5 ч после однократного введения препарата в дозе 25, 50 и 100 МЕ/кг соответственно. Средняя продолжительность периода времени, в течение которого остаточная активность FIX достигает 1 %, составляет 7,34, 10,1 и 12,3 дня после однократной инфузии исследуемого препарата в дозах 25, 50 и 100 МЕ/кг соответственно. Результаты программ клинических исследований III фазы B-LONG для взрослых пациентов и Kids B-LONG для детей и подростков подтвердили высокую эффективность и безопасность терапии препаратом rFIX-Fc [11, 12].

По итогам клинических исследований предлагаемый режим профилактического лечения для пациентов в возрасте 12 лет и старше — 50 МЕ/кг 1 раз в неделю или 100 МЕ/кг 1 раз в 10 дней. Для детей в возрасте до 12 лет могут потребоваться более частые или более высокие дозы, рекомендуемая начальная доза составляет 50–60 МЕ/кг каждые 7 дней.

rFIX-FP (Idelvion) — альбутрепенонаког альфа (albutrepenonacog alfa), CSL Behring. Препарат одобрен FDA в 2016 г., в России на данный момент пока не зарегистрирован [14]. rFIX-FP — одноцепочечный протеин, полученный с помощью фьюжн-технологии слияния рекомбинантного человеческого FIX с рекомбинантным человеческим альбумином, соединенных посредством короткого пептидного линкера, кодируемого геном *FIX* и участвующего в активации FIX. Линкер расщепляется теми же ферментами, которые участвуют в активации естественного FIX (т. е. FXIa или комплексом FVIIa/тканевой фактор). При активации происходит отщепление альбумина с высвобождением молекулы FIX. rFIX-FP синтезируется в овариальных клетках китайского хомячка. В конечном продукте отсутствуют какие-либо белки человеческого и/или животного происхождения [6, 16]. Альбумин был выбран в качестве носителя исходной молекулы FIX в связи с его длительным периодом полувыведения — до 20 дней, наличием в кровотоке в достаточно значительных концентрациях, что определяет толерантность к нему иммунной систе-

мы и должно стать залогом низкой частоты развития ингибитора. Кроме того, альбумин нередко используется в качестве стабилизатора в растворителях для коммерческих препаратов факторов свертывания крови, где также зарекомендовал себя как безопасный компонент [17]. В ходе технологического процесса препарат подвергается 3-этапной вирусинактивации с использованием технологий фильтрации, обменной хроматографии и сольвент-детергентной очистки [8].

Опубликованные результаты многочисленных клинических исследований препарата подтверждают безопасность и высокую эффективность альбутрепенонакога альфа [9, 12, 13, 16, 17]. Препарат хорошо переносился пациентами, не было зарегистрировано значимых побочных реакций, в том числе тромбозов эмболических событий и реакций гиперчувствительности, а также случаев формирования ингибиторов и/или ненейтрализующих антител к FIX [17].

Препарат имеет благоприятный профиль фармакокинетических показателей: прирост (incremental recovery) составляет 1,27 ЕД/кг, период полувыведения — до 101,7 ч [13]. Остаточная активность FIX > 5% определяется на 10-й день после однократного внутривенного введения препарата в дозе 25 МЕ/кг или на 14-й день — в дозе 50 МЕ/кг [13].

Исследования, проведенные в педиатрической популяции, не выявили достоверных различий между возрастными группами пациентов 1–5 и 6–11 лет. Как и ожидалось, показатель прироста активности FIX был несколько ниже, а клиренс немного больше, чем у взрослых пациентов [9]. Период полувыведения в возрастной группе 0–6 лет составил в среднем 89,6 ч, в группе 6–11 лет — 92,8 ч [16]. Тем не менее, профилактическое введение 50 МЕ/кг препарата позволяло поддерживать остаточную активность FIX не менее 5 % на 7–10-й дни и не менее 2 % на 14-й день [9, 16].

По результатам клинических исследований было показано, что для профилактического лечения препарат может быть рекомендован пациентам в следующих режимах введения: по 40 МЕ/кг 1 раз в неделю или по 75 МЕ/кг 1 раз в 10, 14 или 21 день [13, 18]. Указанные режимы профилактического лечения сопровождались значительным снижением годового числа спонтанных кровотечений и составили в среднем 0,83, 0,56 и 0,65 для 14, 10 и 7-дневных режимов соответственно [13].

Исследователи особо отметили, что при проведении терапии в режиме «по требованию» у пациентов также значительно снизилось количество кровотечений за год, что связано, по их мнению, с длительным периодом полувыведения препарата [13]. Таким образом, больным, не приверженным к рутинной профилактике, также можно значительно снизить тяжесть и выраженность геморрагического синдрома.

Кроме того, по результатам проведенного анализа, было показано снижение общего количества использованного препарата для проведения профилактического лечения — в среднем на 40 % [13], а по некоторым данным — на 54–58 % [19], чем при применении

ранее использовавшихся факторов свертывания. Использование препаратов с удлинённым периодом полувыведения позволит повысить эффективность проводимого лечения в условиях ограниченного количества концентратов [1, 20, 21].

В свете ближайшей перспективы внедрения препаратов с удлинённым периодом полувыведения в рутинную клиническую практику актуальным становится вопрос корректного лабораторного мониторинга остаточной активности экзогенных факторов свертывания крови. В связи с этим были проведены многочисленные лабораторные исследования по методам оценки остаточной активности FIX [22, 23].

В ходе проведенных исследований было показано, что использование АПТВ-реагентов, содержащих каолин (CK Prest®; Stago) или эллаговую кислоту (Actin FS®; Siemens Health Care Diagnostics), может приводить к получению более низких показателей концентрации FIX-FP в плазме. Разница в результатах, полученных с использованием CK Prest® и/или Actin FS®, по сравнению с другими реактивами может достигать 50 % [22].

Для лабораторного мониторинга пациентов с гемофилией В, получающих лечение альбутрепенонаком, рекомендовано использование АПТВ-реактивов, содержащих в качестве активатора диоксид кремния (silica). Большинство из silica-содержащих реактивов демонстрируют определение показателя прироста восстановления до 70 % от расчетного, а SynthASil® (Werfen/IL) и Pathromtin SL® (Siemens) – до 100 % [22].

При применении АПТВ-реагентов с эллаговой кислотой показатель прироста восстановления варьирует от 50 % – Actin FS® до 130 % – SynthAFax® [22].

Перспективным методом лабораторного мониторинга может стать использование хромогенных методик, однако в настоящее время их применение в рутинной практике крайне ограничено [22]. В целом вопрос корректного лабораторного мониторинга пациентов, получающих терапию препаратами с удлинённым периодом полувыведения, подлежит дальнейшему исследованию и обсуждению.

В настоящее время гемостатическая терапия с использованием концентратов факторов свертывания крови с удлинённым периодом полувыведения получает все большее распространение. Внедрение пролонгированных концентратов приводит к снижению частоты внутривенных инфузий, что, безусловно, сказывается на увеличении приверженности пациентов к проведению рутинной профилактики. Использование современных препаратов сопровождается снижением годового потребления, что оптимизирует расходы на лечение больных.

Таким образом, на современном этапе врачебное и пациентское сообщества становятся не только наблюдателями, но и активными участниками процесса модернизации лечения больных гемофилией. Совместными усилиями предстоит выработать оптимальные подходы к режимам дозирования и лабораторного контроля проводимой терапии, разработке и коррекции современных протоколов лечения пациентов с гемофилией В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. акад. В.Г. Савченко. Т. 1. М.: Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, 2018. С. 333–375. [Zozulya N.I., Kumsikova M.A. Protocol of diagnosis and treatment of hemophilia. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed. by Academician V.G. Savchenko. M.: National Medical Research Center for Hematology, 2018. Vol. 1. Pp. 333–375. (In Russ.)].
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 264 с. [Mamaev A.N. Coagulopathies: a guide. M.: GEOTAR-Media, 2012. 264 p. (In Russ.)].
3. Tjarnlund-Wolf A., Lassila R. Phenotypic characterization of haemophilia B – understanding the underlying biology of coagulation factor IX. *Haemophilia* 2019;25(4):567–74. doi: 10.1111/hae.13804.
4. Weyand A.C., Pipe S.W. New therapies for hemophilia. *Blood* 2019;133(5):389–98. doi: 10.1182/blood-2018-08-872291.
5. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:99–105. doi: 10.1111/hae.12405.
6. Mannucci P.M., Mancuso M.E. Investigational drugs for coagulation disorders. *Expert Opin Invest Drugs* 2013;22(8):945–53. doi: 10.1517/13543784.2013.798302.
7. Oldenburg J., Albert T. Novel products for haemostasis – current status. *Haemophilia* 2014;20(Suppl 4):23–8. doi: 10.1111/hae.12428.
8. Metzner H.J., Weimer T., Kronthaler U., Lang W., Schulte S. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *J Thromb Haemost* 2009;102(4):634–44. doi: 10.1160/TH09-04-0255.
9. Santagostino E. Transforming the treatment for hemophilia B patients: update on the clinical development of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin (rIX-FP). *Thromb Res* 2016 ;141 Suppl 3:S5–8. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30415-7.
10. Pipe S.W. New therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):650–656. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.650.
11. Shapiro A. Development of long-acting recombinant FVIII and FIX Fc fusion proteins for the management of hemophilia. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(9):1287–97. doi: 10.1517/14712598.2013.819339.
12. Ducore J.M., Miguelino M.G., Powell J.S. Alprolix (recombinant Factor IX Fc fusion protein): extended half-life product for the prophylaxis and treatment of hemophilia B. *Expert Rev Hematol* 2014;7(5):559–71. doi: 10.1586/17474086.2014.951322.
13. Santagostino E., Martinowitz U., Lissitchkov T., Pan-Petes B., Hanabusa H., Oldenburg J., Boggio L., Negrier C., Pabinger I., von Depka Prondzinski M., Altisent C., Castaman G., Yamamoto K., Alvarez-Roman M.-T., Voigt C., Blackman N., Jacobs I.; PROLONG-9FP Investigators Study Group. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-669234.
14. Pelland-Marcotte M.-C., Carcao M.D. Hemophilia in a changing treatment landscape. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(3):409–23. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.007.
15. Chan A.K., Alamelu J., Barnes C., Chuansumrit A., Garly M.L., Meldgaard R.M., Young G. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(7):1101–13. doi: 10.1002/rth2.12412.
16. Kenet G., Chambost H., Male C., Lambert T., Halimeh S., Chernova T., Mancuso M. E., Curtin J., Voigt C., Li Y., Jacobs I., Santagostino E. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. *Thromb Haemost* 2016;116(4):659–68. doi: 10.1160/TH16-03-0179.
17. Santagostino E., Negrier C., Klamroth R., Tiede A., Pabinger-Fasching I., Voigh C., Jacobs I., Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012;120(12):2405–11. doi: 10.1182/blood-2012-05-429688.
18. Mancuso M.E., Lubetsky A., Pan-Petes B., Lissitchkov T., Nagao A., Seifert W., Li Y., Santagostino E. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1065–74. doi: 10.1111/jth.14778.
19. Hermans C., Marino R., Lambert C., Mangles S., Sommerer P., Rives V., Maro G., Malcangi G. Real-world utilization and bleed rates in patients with haemophilia B who switched to recombinant factor IX Fusion Protein (rIX-FP): a retrospective international analysis. *Adv Ther* 2020;37(6):2988–98. doi: 10.1007/s12325-020-01300-6.
20. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 № 1238н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В (профилактике кровотечений или кровоизлияний при неосложненном течении и после успешной индукции иммунной толерантности)» (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 19.02.2013 № 27187). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 20.12.2012 № 1238н “On approval of the standard primary health care to children with hemophilia A, hemophilia B (In prevention of bleeding or hemorrhage in uncomplicated and after successful induction of immune tolerance)” (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation 19.02.2013 № 27187). (In Russ.)].
21. Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора VIII, с наследственным дефицитом фактора IX, болезнью Виллебранда. Утвержден Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14.11.2007 № 705. [Standard of care for patients with hereditary factor VIII deficiency, hereditary factor IX deficiency, and Willebrand’s disease. Approved by the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 14.11.2007 № 705. (In Russ.)].
22. Poupard C., Galinat H., Ternisien C., Jouvan F.B., De Maistre E., Duchemin J., Flaujac C., Hezard N., Grand F., Le Cam-Duchez V., Marlu R., Mourey G., Nedelec F., Pineau-Vincent F., Repesse Y., Stepanian A., Szymezak J., Voisin S., Voyer A. L., Jeanpierre E., Lasne D.; French Study Group on Laboratory Management of bleeding disorders (BIMHO group). Multicentre evaluation of CK Prest® for assaying plasma levels of factor IX fused with albumin (Idelvion®). *Haemophilia* 2019;25(5):e327–30. doi: 10.1111/hae.13812.
23. Tripodi A., Chantarangkul V., Novembrino C., Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem* 2019;65(2):254–62. doi: 10.1373/clinchem.2017.284356.

Статья поступила в редакцию: 06.10.2020. Принята в печать: 01.11.2020.
Article was received by the editorial staff: 06.10.2020. Accepted for publication: 01.11.2020.